

ETANERCEPT

Non in commercio in Italia

INFLIXIMAB

Remicade

Fiale endovena

Etanercept e Infliximab

FEDERICO MARCHETTI

Divisione di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Civile di Matera

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una delle numerose citochine che hanno un ruolo rilevante nella patogenesi di molte malattie infiammatorie croniche, tra cui l'artrite reumatoide (AR) dell'adulto e la malattia di Crohn (MC). Il rilascio del TNF da parte di varie cellule, tra cui i monociti, i macrofagi e le cellule sinoviali, determina l'attivazione locale delle cellule endoteliali, il rilascio di ossido nitrico con vasodilatazione e l'aumento della permeabilità vasale, con il reclutamento delle cellule infiammatorie, delle immunoglobuline e del complemento, con i noti danni localizzati a carico della sinovia e della mucosa intestinale.

Sebbene sia per la MC che per l'AR dell'adulto siano disponibili molti farmaci di provata efficacia nel ridurre la severità della patologia, un consistente numero di pazienti (per la MC stimabile intorno al 15-40% dei casi) può presentare complicanze e/o una condizione di "refrattarietà" alle comuni terapie impiegate. Pertanto, i recenti risultati di studi clinici che hanno impiegato i due inibitori del TNF devono essere guardati con particolare interesse, anche se al momento mancano evidenze di una loro efficacia e sicurezza nelle forme di MC e di AR del bambino-adolescente.

Proprietà farmacologiche

L'azione del TNF è mediata dal legame con due differenti recettori che sono localizzati in diverse cellule (tra cui i fibroblasti, i neutrofilii e le cellule endoteliali), in forma solubile nel siero e a livello del liquido sinoviale. Sia l'*etanercept* che l'*infliximab* si legano al TNF e prevengono il suo legame ai recettori di superficie delle cellule, quindi funzionano entrambi da fattore anti-TNF. La diversità tra le due molecole risiede nella loro struttura, nelle proprietà farmacodinamiche e nella via di somministrazione. L'*etanercept* è una versione ricombinante, costituita dal recettore umano solubile del TNF, attaccato al frammento Fc delle immunoglobuline G1. È possibile somministrarlo solo per via sottocutanea, e una dose di 25 mg determina un picco dei livelli sierici in 3 gg, con un'emivita di circa 5 giorni. I parametri farmacocinetici nel bambino non sembrano essere diversi da quelli dell'adulto. Non è nota l'interazione con altri farmaci. L'*infliximab* è un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino che si lega specificamente al TNF di membrana e a quel-

lo solubile. Viene somministrato per via endovenosa; una dose di 5 mg/kg ha un'emivita di circa 10 giorni.

Efficacia in studi clinici controllati

Artrite reumatoide. L'*etanercept* è stato valutato in monoterapia vs placebo, in due RCT in doppio cieco, che hanno reclutato pazienti adulti con AR che non avevano presentato un miglioramento con almeno uno dei farmaci antireumatici modificanti la malattia. Il trattamento per 12 settimane con *etanercept* (16 mg/m², due volte alla settimana) ha portato a un miglioramento medio del 20% dei parametri clinici predefiniti (dell'American College of Rheumatology, ACR) nel 75% dei casi (33/44 pazienti), confrontati con il 14% (6/44) trattati con placebo. Solo il 5% dei pazienti trattati con l'*etanercept* al dosaggio di 16 mg/m² è uscito dallo studio per mancanza di efficacia (rispetto al 43% di quelli trattati con placebo).

Nel secondo RCT, della durata di 26 settimane, l'*etanercept* al dosaggio di 10 e 25 mg due volte alla settimana ha prodotto un miglioramento medio del 20% dei parametri clinici e di laboratorio (ACR 20) nel 17 e 32% dei casi rispettivamente, vs l'1% di quelli trattati con placebo, dopo sole due settimane dall'inizio del trattamento. L'efficacia dell'*etanercept* viene mantenuta nel tempo, nelle valutazioni eseguite a distanza di 3 e 6 mesi.

Nel RCT in doppio cieco condotto su 89 pazienti con AR refrattaria al trattamento con methotrexate, l'*etanercept* (25 mg 2 volte alla settimana), in aggiunta al methotrexate, ha prodotto a 24 settimane un miglioramento dei parametri ACR 20 nel 71% dei casi, rispetto al 27% di quelli trattati con il solo methotrexate. La percentuale dei pazienti che ha un miglioramento del 50% dello score clinico con l'*etanercept* + methotrexate è risultata essere del 39% (rispetto al 3% di quelli trattati con il solo methotrexate), e un miglioramento del 70% si è avuto nel 15% vs 0%.

L'efficacia dell'*etanercept* nell'artrite reumatoide idiopatica giovanile rimane ancora da stabilire. Al momento è stato pubblicato, sotto forma di abstract, un solo studio osservazionale (non in cieco e senza gruppo di controllo), i cui risultati risultano essere incoraggianti. Per 90 giorni un gruppo di 69 bambini (con età media di 11 anni) con artrite reumatoide poliarticolare, refrattari o intolleranti alla terapia con methotrexate, sono stati trat-

tati con l'*etanercept* al dosaggio di 0,4 mg/kg due volte alla settimana. Alla fine dello studio il 74% dei bambini ha avuto una risposta clinica, definita come un miglioramento $\geq 30\%$ in ≥ 3 delle 6 variabili cliniche considerate.

L'*infliximab*, in un RCT in doppio cieco condotto su pazienti con AR che non avevano risposto ad almeno un farmaco modificante la malattia, ha dimostrato di essere efficace nel 79% (19/24) dei pazienti trattati con il farmaco (singola infusione e.v. di 10 mg/kg) rispetto all'8% (2/24) trattati con placebo. In un altro studio, l'associazione dell'*infliximab* + methotrexate è risultata essere più efficace rispetto all'uso del methotrexate o *infliximab* utilizzati singolarmente in pazienti con AR refrattaria al methotrexate. L'uso contemporaneo del methotrexate sembrerebbe prevenire lo sviluppo di anticorpi anti-*infliximab*, responsabili di una diminuzione della durata e forse della risposta alla terapia.

La conferma dell'efficacia e della sicurezza del trattamento sul medio periodo (30 settimane) si ricava da un recente RCT multicentrico condotto su 428 pazienti adulti che non avevano risposto al trattamento con methotrexate. I pazienti (che hanno continuato ad assumere methotrexate) sono stati randomizzati a ricevere, all'inizio dello studio e dopo 2 e 6 settimane, il placebo (n=88) o uno dei quattro regimi di *infliximab* previsti. I risultati evidenziano che, al termine dello studio, i pazienti trattati con *infliximab* presentavano un miglioramento medio dei parametri ACR 20 del 50-58% rispetto al 20% del gruppo trattato con placebo e dei parametri ACR 50 del 26-31% vs il 5% del placebo. Il dato più significativo è che la dose di *infliximab* di 3 mg/kg ogni 8 settimane sembra essere parimenti efficace rispetto agli altri schemi terapeutici che prevedevano l'uso di mantenimento del farmaco al dosaggio di 3 mg/kg ogni 4 settimane o di 10 mg/kg ogni 4 o 8 settimane.

Malattia di Crohn. Gli studi clinici al momento pubblicati riguardano l'uso dell'*infliximab*. L'efficacia del farmaco è dimostrata nelle forme medio-gravi refrattarie al trattamento e nelle forme fistolizzate. Un RCT multicentrico in doppio cieco ha valutato l'efficacia di una singola infusione di *infliximab* con tre diverse dosi terapeutiche (5, 10, 20 mg/kg) rispetto al placebo, in un gruppo di 108 pazienti

adulti con MC refrattaria (da moderata a grave). Dopo 4 settimane, l'81% (22/27) dei pazienti trattati con 5 mg/kg del farmaco, il 50% (14/28) trattati con 10 mg/kg e il 64% (18/28) trattati con 20 mg/kg sono andati in remissione, rispetto al 17% (4/24) trattati con placebo. Il 41% (34/83) dei pazienti trattati con *infliximab* mostrava ancora una risposta clinica a distanza di 12 settimane, rispetto al 12% (3/25) trattati con placebo. I risultati di un recente RCT multicentrico, in doppio cieco, evidenziano che dopo tre infusioni di *infliximab*, il 68% (21/31) dei pazienti trattati con 5 mg/kg del farmaco, il 56% (18/32) di quelli trattati con 10 mg/kg e il 26% (8/31) trattati con placebo presentavano una riduzione del numero delle fistole entero-cutanee secernenti di oltre il 50%. La risposta si è verificata entro le prime due settimane dall'infusione, con una durata di almeno tre mesi.

Effetti collaterali

Reazioni nella sede di iniezione sono comuni con l'*etanercept*, anche se di solito non richiedono la sospensione del trattamento. La frequenza di infezioni delle alte vie respiratorie sembra maggiore nei pazienti trattati con l'*etanercept* (29%) rispetto a quelli trattati con placebo (16%). Pazienti trattati hanno sviluppato marker autoanticorpali, ma nessuna malattia autoimmune si è verificata dopo un anno.

Gli effetti collaterali segnalati con l'*infliximab* sembrano maggiori. L'effetto più comune è la nausea (17%). Sono stati segnalati casi di infezioni gravi e di reazioni di ipersensibilità quali febbre, brividi, cefalea, orticaria, dispnea e ipotensione. In un gruppo di pazienti trattati nuovamente con *infliximab*, dopo un intervallo di tempo di 2-4 anni, il 25% ha manifestato sintomi tipo malattia da siero. È stato segnalato lo sviluppo di anticorpi anti-DNA, antinucleo e antichimerici.

Al momento non è noto se gli inibitori del TNF possano determinare una maggiore incidenza di malattie autoimmuni e di patologia tumorale. Con l'uso dell'*infliximab* sono stati segnalati casi di linfomi, ma il rapporto causa-effetto è dubbio in quanto i pazienti con AR e MC, se trattati con farmaci immunosoppressivi, presentano una maggiore incidenza di linfomi.

Conclusioni

Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration ha approvato l'uso dell'*etanercept* (singolo o associato al methotrexate) per il trattamento dell'AR attiva dell'adulto refrattaria al methotrexate o ad altri farmaci modificanti la malattia. Per questa indicazione è avvenuta anche la commercializzazione dell'*infliximab* in fiale endovena. L'*infliximab* è stato approvato, anche dall'organismo europeo EMEA (maggio '99), per il trattamento della MC di grado moderato o grave, refrattaria ad altre terapie mediche.

Si tratta indubbiamente di una nuova classe di farmaci (molto costosa!), i cui risultati incoraggianti, nelle due patologie al momento oggetto di sperimentazione, potrebbero essere estesi ad altre malattie sostenute dai medesimi meccanismi. Tuttavia, al momento, molti punti restano da chiarire, prima di un loro utilizzo.

È ovvio che resta da definire, attraverso RCT multicentrici, il profilo di efficacia e di sicurezza nelle diverse forme di artrite reumatoide giovanile che non rispondono all'uso del methotrexate (l'unico farmaco di secondo livello di provata efficacia). I risultati dello studio osservazionale nelle forme poliarticolari sono incoraggianti; è da definire la possibilità di impiego nella forma sistemica di AR, che sembra avere meccanismi patogenetici diversi.

Lo stesso approccio sperimentale dovrà essere impiegato nella caratterizzazione del profilo di efficacia e sicurezza nella MC comparativamente con altri schemi terapeutici (p.e. ciclosporina a perfusione e.v. nelle forme refrattarie e fistolizzate).

Al momento non sappiamo se gli inibitori del TNF, oltre a ridurre la sintomatologia, sono in grado di rallentare l'evoluzione delle due malattie, anche se le recidive alla sospensione del trattamento sembrano indicare che il loro effetto è solo sintomatico.

Più in generale, resta da definire: a) il profilo comparativo di efficacia, di costo, di sicurezza e di accettabilità da parte del paziente, delle due molecole attualmente disponibili (ad esempio, l'*infliximab* ha una lunga emivita che ne permette la somministrazione ogni 6-8 settimane, ma forse presenta una maggiore tossicità); b) il profilo di sicurezza sul breve e lungo periodo, relativamente alla comparsa di infezioni gravi, malattie autoimmuni e linfomi.

MESSAGGI CHIAVE

- *Etanercept* e *infliximab* sono anticorpi monoclonali che bloccano le interazioni del TNF con i suoi recettori.
- Entrambi gli anticorpi si sono dimostrati efficaci nella artrite reumatoide poliarticolare refrattaria alle terapie tradizionali.
- L'associazione di *infliximab* con il methotrexate si è rivelata particolarmente efficace.
- L'*infliximab* si è dimostrato efficace nella malattia di Crohn resistente alle terapie comuni e/o fistolizzate.
- I due farmaci sono molto costosi. La loro efficacia sembra di tipo sintomatico piuttosto che sulla storia naturale della malattia.
- Il loro profilo d'efficacia, costo ed effetti collaterali, e il confronto con altri farmaci più tradizionali, devono essere oggetto di ulteriori sperimentazioni.

Bibliografia

LAVORI DI REVISIONE

AAVV. Il pediatra e la malattia infiammatoria cronica intestinale. *Medico e Bambino* 1998; 8:19-43.

Van Hogezaand RA, Verspaget HW. The future role of anti-tumor necrosis factor-alfa products in the treatment of Crohn's disease. *Drugs* 1998;56(3):299-305.

Infliximab per il morbo di Crohn. *The Medical Letter* (ed italiana) 1999;8:33-4.

Martini A. Nuove prospettive nel trattamento delle malattie reumatiche. *Prospettive in Pediatria* 1999;29:25-31.

Nuovi farmaci per l'artrite reumatoide. *The Medical Letter* (ed italiana) 1999;2:6-8.

Venegoni M. *Etanercept* e *infliximab*. *Occhio Clinico* 1999;6:30.

Jarvis B, Faulds D. *Etanercept*. A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;57(6):945-66.

O'Dell JR. Anticytokine therapy. A new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 1999;340:310-2.

STUDI CLINICI

ARTRITE REUMATOIDE

Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.

Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. *Etanercept* therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.

Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of *Etanercept*, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.

Lovell DJ, Giannini EH, Whitmore JB, et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor receptor p75 FC fusion protein (TNFR:Fc, Enbrel) in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (abstract no. 584). *Arthritis Rheum* 1998;41:Suppl:S130.

Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alfa (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.

Maini R, William St Clair E, Breedveld F, et al. For the Attract Study Group, *Infliximab* (chimeric anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate; a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.

MALATTIA DI CROHN

Targan SR, Hanauer S, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alfa for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. *Infliximab* for treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.

